

Iwona Gross-Sondej<sup>1</sup>, Jerzy Soja<sup>1,2</sup>, Krzysztof Śladek<sup>2</sup>, Grażyna Pulka<sup>3</sup>, Wojciech Skucha<sup>4</sup>,  
Ewa Niżankowska-Mogilnicka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Kliniki Pulmonologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Niżankowska-Mogilnicka

<sup>2</sup>Pracownia Torakoskopii i Bronchoskopii, II Katedra Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Śladek

<sup>3</sup>Poradnia Alergologiczna, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Kierownik: dr n. med. G. Pulka

<sup>4</sup>Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Proszowicach, Oddział Pulmonologiczny

Kierownik: dr n. med. W. Skucha

## Pomiar bronchospastycznych eikozanoidów w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

### Measurement of bronchoconstrictive eicosanoids in chronic obstructive pulmonary disease

Promotorski projekt badawczy nr rej.: 2 P05B 017 28

#### Abstract

**Introduction:** The aim of the study was the evaluation of the concentration of  $9\alpha11\beta$  prostaglandin  $F_2$  — a stable metabolite of prostaglandin  $D_2$  ( $PGD_2$ ) and leukotriene  $E_4$  ( $LTE_4$ ) in stable and exacerbated COPD patients.

**Material and methods:** 29 COPD patients aged  $73 \pm 8.34$ , mean  $FEV_1 = 48.64 \pm 15.75\%$  of predictive value and 29 healthy controls aged  $57.48 \pm 10.86$ , mean  $FEV_1 = 97.17 \pm 13.81\%$  of predictive value participated in this study. Samples of urine and blood were taken from COPD patients during exacerbation and in stable state of the disease;  $LTE_4$  was determined in urine using commercial enzyme immunoassay (EIA) and  $9\alpha11\beta$  prostaglandin  $F_2$  ( $9\alpha11\beta PGF_2$ ) — stable metabolite of  $PGD_2$  was evaluated in blood and urine using GC/MS.

**Results:**  $LTE_4$  concentration in urine ( $677.15$  vs.  $436.4$  pg/mg of creatinine;  $p = 0.035$ ) and  $9\alpha11\beta PGF_2$  in blood serum ( $5.35$  vs.  $3.07$  pg/ml;  $p = 0.007$ ) were significantly higher in exacerbated COPD patients than in control group. There was no difference in  $LTE_4$  level in urine and  $9\alpha11\beta PGF_2$  in blood serum between exacerbated and stable COPD. The urinary  $9\alpha11\beta PGF_2$  concentration did not differ between all studied groups. We found a positive correlation between smoking history and the urine  $LTE_4$  level ( $r = 0.395$ ;  $p = 0.002$ ) as well as blood  $9\alpha11\beta PGF_2$  concentration ( $r = 0.603$ ;  $p = 0.001$ ) in COPD patients.

**Conclusions:**  $9\alpha11\beta PGF_2$  and  $LTE_4$  level in urine did not differ between the stable COPD group and the control group. We also did not find any difference between  $LTE_4$  level in urine and  $9\alpha11\beta PGF_2$  in blood and urine between exacerbated and stable COPD. Finally,  $LTE_4$  concentration in urine and  $9\alpha11\beta PGF_2$  in blood occurred to be significantly higher in exacerbated COPD patients than in control group.

**Key words:** COPD,  $LTE_4$ ,  $PGD_2$ , bronchoconstrictive eicosanoids

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 120–126**

#### Streszczenie

**Wstęp:** Celem pracy była ocena stężenia leukotrienów cysteinylowych oraz  $9\alpha11\beta$ -prostaglandyny  $F_2$  — stabilnego metabolitu prostaglandyny  $D_2$  ( $PGD_2$ ) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) w okresie zaostrzenia i w okresie stabilizacji objawów choroby.

**Materiał i metody:** Badaną grupę stanowiło 29 chorych na POCHP w wieku  $73 \pm 8,34$  roku, z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ )  $48,64 \pm 15,75\%$  wartości należnej. W okresie zaostrzenia oraz stabilizacji objawów

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Iwona Gross-Sondej, Oddział Kliniczny Kliniki Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, tel./faks: (12) 430 51 47, e-mail: [iwong@poczta.onet.pl](mailto:iwong@poczta.onet.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.03.2011 r.

Copyright © 2011 Via Medica

ISSN 0867–7077

POChP oznaczano stężenie leukotrienu  $E_4$  ( $LTE_4$ ) w moczu metodą immunoenzymatyczną oraz stężenie  $9\alpha11\beta$ -prostaglandyny  $F_2$  ( $9\alpha11\beta PGF_2$ ) w moczu i w surowicy metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC/MS). Grupa kontrolna: 29 osób w wieku  $57,48 \pm 10,86$  roku,  $FEV_1$   $97,17 \pm 13,81\%$  wartości należnej.

**Wyniki:** Stwierdzono znamienne wyższe stężenia  $LTE_4$  w moczu ( $677,15$  v.  $436,4$  pg/mg kreatyniny;  $p = 0,035$ ) oraz  $9\alpha11\beta PGF_2$  w surowicy ( $5,35$  v.  $3,07$  pg/ml;  $p = 0,007$ ) u chorych na POChP w okresie zaostrzenia w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano różnic dotyczących stężeń  $LTE_4$  w moczu i  $9\alpha11\beta PGF_2$  w surowicy między chorymi ze stabilną POChP i grupą kontrolną oraz między zaostrzeniem POChP a stabilnym okresem choroby. Stężenia  $9\alpha11\beta PGF_2$  w moczu nie różniły się między badanymi grupami. Stwierdzono dodatnią korelację między liczbą wypalonych papierosów a stężeniami  $LTE_4$  w moczu ( $r = 0,395$ ;  $p = 0,002$ ) i  $9\alpha11\beta PGF_2$  w surowicy ( $r = 0,603$ ;  $p = 0,001$ ) w zaostrzeniu POChP.

**Wnioski:** Oznaczane w moczu stężenia  $LTE_4$  i  $9\alpha11\beta PGF_2$  u chorych na POChP w okresie stabilnym nie różnią się istotnie od osób zdrowych. Stężenia tych eikozanoidów w moczu oraz  $9\alpha11\beta PGF_2$  w surowicy w zaostrzeniu POChP są zbliżone do stężeń w okresie stabilnym. U chorych na POChP w okresie zaostrzenia obserwowano natomiast znamienne wyższe stężenia  $LTE_4$  w moczu i podwyższone stężenia  $9\alpha11\beta PGF_2$  w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi.

**Słowa kluczowe:** POChP,  $LTE_4$ ,  $PGD_2$ , eikozanoidy

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 120–126**

## Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) wraz z astmą oskrzelową są zaliczane do grupy chorób charakteryzujących się obecnością przewlekłego procesu zapalnego dróg oddechowych i miąższu płuc, którego następstwem jest ograniczenie przepływu powietrza w oskrzelach i które w przypadku POChP charakteryzuje się niepełną odwracalnością [1–3]. Powszechnie znane są różnice w komórkowych mechanizmach zapalenia, jego lokalizacji, mediatorach biorących w nim udział oraz rodzaju przebudowy dróg oddechowych. Najlepiej wyrażone są one w przypadku niepalącego chorego na astmę umiarkowaną oraz chorego palącego tytoń z umiarkowaną postacią POChP. Wraz ze wzrostem ciężkości obu chorób granica między nimi zaciera się, prowokując pytanie o zasadność tak arbitralnego podziału.

W ciężkiej astmie cechującej się niewielką odwracalnością obturacji po lekach rozszerzających oskrzela oraz opornością na leczenie glikokortykosteroidami systemowymi obserwuje się zwiększoną liczbę neutrofilów w wycinkach z błony śluzowej oskrzeli oraz w materiale pobranym na drodze płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*), a u chorych zmarłych z jej powodu zwiększony odsetek limfocytów CD8(+) [4–7]. U części chorych na POChP stwierdza się natomiast obecność charakterystycznych dla astmatycznego zapalenia granulocytów kwasochłonnych w płwocinie, materiale z BAL i w wycinkach błony śluzowej oskrzeli, których liczba wzrasta w zaostrzeniach choroby, z czym wiąże się także wzrost stężenia charakterystycznego mediatora, jakim jest eozynofilowe białko kationowe (ECP, *eosinophil cationic protein*) oraz wzmożona ekspresja czynników chemotaktycznych [8–10].

W biopsjach z błony śluzowej oskrzeli chorych na POChP obserwowano również tradycyjnie kojarzone z chorobami alergicznymi komórki tuczne, których liczba ulegała zmniejszeniu w trakcie leczenia glikokortykosteroidami, czemu towarzyszyło złagodzenie nasilenia objawów [9]. Udział mastocytów w rozwoju obturacji oskrzeli wiąże się z jednej strony z syntezą proteaz, takich jak tryptaza, chymaza i elastaza, doprowadzających do uszkodzenia struktury oskrzeli, wywołujących ich nadreaktywność oraz nasilających sekrecję śluzu, a z drugiej — z syntezą i wydzielaniem najsilniejszych mediatorów skurczu oskrzeli — leukotrienów cysteinylowych i prostaglandyny  $D_2$  [12–15]. Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia, interesujący wydaje się potencjalny udział eozynofili i mastocytów oraz mediatorów przez nich syntetyzowanych i wydzielanych w patogenezie obturacji dróg oddechowych u chorych na POChP.

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia leukotrienu  $E_4$  ( $LTE_4$ ) oraz  $9\alpha11\beta PGF_2$  — stabilnego metabolitu prostaglandyny  $D_2$  u chorych na POChP w stabilnym okresie choroby oraz w czasie zaostrzenia.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 29 chorych na POChP (8 kobiet, 21 mężczyzn) w wieku 54–86 lat (śr. wieku  $73 \pm 8,34$  roku). Średnia wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_{1,forced}$  *expiratory volume in 1 second*) w okresie stabilnym w badanej grupie chorych wynosiła  $1,22 \pm 0,45$  l ( $48,64 \pm 15,75\%$  wartości należnej). Wartość  $FEV_1$  mierzona u chorych w czasie zaostrzenia była znamienne niższa w porównaniu z pomiarami wykonanymi w okresie stabilizacji objawów choroby ( $p = 0,003$ ). U 11 chorych (37,93%)

stwierdzono postać umiarkowaną, u 15 chorych (51,72%) postać ciężką, a u 3 pacjentów (10,34%) bardzo ciężką postać choroby.

Grupę kontrolną stanowiło 29 osób (15 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku 56–80 lat, ze średnią wiekiem  $57,48 \pm 10,86$  roku, zarówno palących tytoń, jak i niepalących, u których nie stwierdzono objawów POChP, astmy ani alergii, a stężenie całkowitego IgE w surowicy oraz liczba eozynofili w krwi obwodowej były w granicach normy. Średnia wartość  $FEV_1$  wynosiła  $2,71 \pm 0,61$  l ( $97,17 \pm 13,81\%$  wartości należnej). Dodatkowo za kryterium wykluczenia przyjęto obecność mastocytozy układowej, niestabilnej duszniczy bolesnej oraz zawału serca z uwagi na znaczną aktywację mastocytów w tych chorobach.

Pacjentów z wcześniej rozpoznaną POChP kwalifikowano do badania w pierwszych trzech dniach od początku zaostrzenia. Zaostrzenie definiowano jako nagłe nasilenie dolegliwości ze strony układu oddechowego (duszności, kaszlu, odkształcania) w porównaniu z wyjściowym stanem stabilnym, wymagające modyfikacji dotychczas stosowanego leczenia w trybie ambulatoryjnym lub w warunkach szpitalnych. Rozpoznanie i klasyfikację zaostrzenia oparto na kryteriach opisanych przez Anthonisena i wsp. [16]. W zależności od liczby i rodzaju prezentowanych objawów zaostrzenia podzielono na trzy typy — łagodne, umiarkowane i ciężkie. W momencie włączenia do

badania na podstawie spirometrii oceniano  $FEV_1$ , jako jeden ze wskaźników ciężkości zaostrzenia, oraz pobierano próbki krwi i moczu w celu oznaczenia stężenia  $9\alpha 11\beta PGF_2$  w osoczu i moczu metodą chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas (GC/MS, *gas chromatography/mass spectrometry*) (Hewlett Packard, Palo Alto, Stany Zjednoczone),  $LTE_4$  w moczu metodą *enzyme-linked immunosorbent assay* — ELISA (Cayman Chemicals, Ann Arbor, Stany Zjednoczone), eozynofilii bezwzględnej we krwi metodą mikroskopową w komorze Burkera i IgE całkowitego w surowicy metodą nefelometryczną (Dade Behring, Newark, Stany Zjednoczone). Materiał do badania pobierano przed włączeniem typowego leczenia zaostrzenia. W okresie poprzedzającym zaostrzenie pacjentów leczono preparatami długodziałających  $\beta_2$ -agonistów, 48,28% otrzymywało glikokortykosteroidy wziewne, a 41,38% systemowe w średniej dawce 5,55 mg w przeliczeniu na metylprednizolon.

W stabilnym okresie choroby, po około 2 miesiącach od zaostrzenia, przeprowadzano badanie spirometryczne w celu oceny stopnia ciężkości choroby oraz ponownie wykonywano analogiczne badania biochemiczne. Wszyscy chorzy w okresie stabilizacji objawów byli leczeni długodziałającymi  $\beta_2$ -agonistami, 65,52% chorych otrzymywało wziewne glikokortykosteroidy, a 27,59% glikokortykosteroidy doustne w średniej dawce 4,7 mg w przeliczeniu na metylprednizolon (tab. 1).

**Tabela 1. Charakterystyka grupy chorych i grupy kontrolnej**

**Table 1. Characteristic of the study group and control group**

	Chorzy/Study group	Grupa kontrolna/Control group	
Liczebność/Number	n	29	29
Wiek (lata)/Age (years)	n $\pm$ SD	$71,38 \pm 8,34$	$57,48 \pm 10,86$
Kobiety/Women	n (%)	8 (27,59)	15 (51,72)
$FEV_1$ (l)	n $\pm$ SD	$1,22 \pm 0,45$	$2,71 \pm 0,61$
$FEV_1$ (%)	n $\pm$ SD	$48,64 \pm 15,75$	$97,17 \pm 13,81$
FVC (l)	n $\pm$ SD	$2,27 \pm 0,71$	$3,47 \pm 0,73$
FVC (%)	n $\pm$ SD	$70,74 \pm 15,72$	$102,3 \pm 15,10$
Palący/Smokers	n (%)	29 (100)	22 (75,86)
Aktualnie palący/Current smokers	n (%)	20 (68,97)	9 (31,03)
Ex-palacze/Ex-smokers	n (%)	9 (31,03)	13 (44,83)
IgE [IU/ml]	n $\pm$ SD	$66,32 \pm 70,03$	$47,92 \pm 32,49$
Eozynofile/Eosinophiles [n/ $\mu$ l]	n $\pm$ SD	$232 \pm 169$	$188,45 \pm 106,09$
GCS systemowe/Systemic steroids	n (%)	12 (41,38)/8 (27,59)	0 (0)
GCS wziewne/Inhaled steroids	n (%)	14 (48,28)/19 (65,52)	0 (0)

$FEV_1$  (forced expiratory volume in 1 second) — pojemność wydechowa pierwszosekundowa; GCS — glikokortykosteroidy; IgE (immunoglobulin E) — immunoglobulina E; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

W grupie kontrolnej wykonywano spirometrię podstawową, a następnie oceniano stężenia badanych mediatorów w surowicy i moczu.

### Wyniki

W próbkach moczu uzyskanych od chorych na POChP w okresie zaostrzenia stwierdzono znamienne wyższe stężenia  $\text{LTE}_4$  w porównaniu z grupą kontrolną (677,15 v. 436,3 pg/mg kreatyniny;  $p = 0,035$ ).

W stabilnym okresie choroby obserwowano nieistotnie niższe stężenia  $\text{LTE}_4$  w próbkach moczu w porównaniu z okresem zaostrzenia, ale wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 2).

W surowicy krwi chorych na POChP w okresie zaostrzenia stwierdzono znamienne wyższe stężenia  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w porównaniu z grupą kontrolną (5,35 v. 3,07 pg/ml;  $p = 0,007$ ).

Stężenie badanego metabolitu  $\text{PGD}_2$  było wyższe w okresie zaostrzenia POChP w porównaniu z okresem stabilnym choroby. Wykazano bliską istotności statystycznej różnicę stężeń  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  między obydwooma okresami choro-

by (5,35 v. 3,81 pg/ml;  $p = 0,068$ ). Średnie surowicze stężenia  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w grupie chorych w okresie stabilnym choroby oraz w grupie kontrolnej nie różniły się istotnie (3,81 v. 3,07 pg/ml;  $p > 0,05$ ) (tab. 3).

Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi stężeniami metabolitu prostaglandyny  $\text{D}_2$  w próbkach moczu pobranych w okresie zaostrzenia oraz w okresie stabilizacji objawów choroby (0,46 v. 0,44 ng/mg kreatyniny  $p > 0,05$ ). Także średnie stężenia  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w moczu w grupie chorych na POChP zarówno w czasie zaostrzenia, jak i w okresie stabilnym nie różniły się istotnie od średnich stężeń prostaglandyny w grupie kontrolnej (0,46 v. 0,57 ng/mg kreatyniny;  $p > 0,05$  i 0,44 v. 0,57 ng/mg kreatyniny;  $p > 0,05$ ) (tab. 4).

Zaobserwowano dodatnią korelację między paleniem tytoniu wyrażanym w paczkołatach a stężeniem  $\text{LTE}_4$  w moczu zarówno w okresie stabilizacji objawów POChP ( $r = 0,574$ ;  $p = 0,002$ ), jak i w czasie zaostrzenia ( $r = 0,395$ ;  $p = 0,041$ ) oraz między paleniem tytoniu a stężeniem  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w surowicy w okresie zaostrzenia objawów POChP ( $r = 0,603$ ;  $p = 0,001$ ).

**Tabela 2. Stężenia leukotrienu  $\text{E}_4$  ( $\text{LTE}_4$ ) w moczu w zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w stabilnym okresie choroby i u osób zdrowych**

**Table 2. Leukotriene  $\text{E}_4$  ( $\text{LTE}_4$ ) concentration in urine during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in stable COPD and in healthy controls**

$\text{LTE}_4$ [pg/mg kreatyniny]	Zaostrzenie POChP/COPD exacerbation n = 27	Stabilna POChP Stable COPD n = 29	Zdrowi Control group n = 29	p		
				Zaostrz. v. stab. Exacerb. vs. stable	Zaostrz. v. zdrowi Exacerb. vs. control g.	Stab. v. zdrowi Stable vs. control g.
Średnia $\pm$ SD/Mean $\pm$ SD	677,15 $\pm$ 543	613,31 $\pm$ 719	436,3 $\pm$ 243	0,62	0,035	0,70
Mediana/Median	559	373	400			
Min. i maks./Min. & max.	(103–2646)	(56–3802)	(93–1117)			

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

**Tabela 3. Stężenia  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w surowicy w zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w stabilnym okresie choroby i u osób zdrowych**

**Table 3.  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  concentration in blood during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in stable COPD and in healthy controls**

$9\alpha11\beta\text{PGF}_2$ [pg/ml]	Zaostrzenie POChP/COPD exacerbation n = 27	Stabilna POChP Stable COPD n = 29	Zdrowi Control group n = 29	p		
				Zaostrz. v. stab. Exacerb. vs. stable	Zaostrz. v. zdrowi Exacerb. vs. control g.	Stab. v. zdrowi Stable vs. control g.
Średnia $\pm$ SD/Mean $\pm$ SD	5,35 $\pm$ 5,35	3,81 $\pm$ 1,99	3,07 $\pm$ 1,05	0,068	0,007	0,225
Mediana/Median	3,6	3,1	2,9			
Min. i maks./Min. & max.	(1,2–30,2)	(1,0–9,5)	(1,2–5,6)			

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

**Tabela 4. Stężenia  $9\alpha 11\beta$ PGF<sub>2</sub> w moczu w zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w stabilnym okresie choroby i u osób zdrowych****Table 4.  $9\alpha 11\beta$ PGF<sub>2</sub> concentration in urine during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in stable COPD and in healthy controls**

$9\alpha 11\beta$ PGF <sub>2</sub> [pg/ml]	Zaostrzenie POChP/COPD exacerbation n = 27	Stabilna POChP Stable COPD n = 29	Zdrowi Control group n = 29	p		
				Zaostrz. v. stab. Exacerb. vs. stable	Zaostrz. v. zdrowi Exacerb. vs. control g.	Stab. v. zdrowi Stable vs. control g.
Średnia ± SD/Mean ± SD	0,49 ± 0,27	0,50 ± 0,35	0,62 ± 0,37	0,844	0,181	0,113
Mediana/Median	0,46	0,44	0,57			
Min. i maks./Min. & max.	(0,1–1,12)	(0,13–1,59)	(0,07–1,56)			

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

## Dyskusja

W dotychczasowych badaniach nad mechanizmami chorób alergicznych, w tym astmy oskrzelowej, wiele uwagi poświęcono komórkom tuczny i ich mediatorom, między innymi prostaglandynie D<sub>2</sub> i leukotrienom cysteinylowym. Obecnie duże zainteresowanie budzi udział tych komórek w patogenezie POChP. Wyniki badań histopatologicznych wycinków z błony śluzowej oskrzeli chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli wykazały w obrębie nabłonka oraz gruczołów podśluzowych zwiększoną liczbę mastocytów [17]. W płucach palaczy tytoniu uzyskanych w następstwie resekcji z powodu raka stwierdzono obecność mastocytów w nabłonku drobnych oskrzeli [18]. Ich potencjalną rolę w patogenezie POChP zdaje się również sugerować wpływ leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami na częstość zaostrzeń. Giżycki i wsp. wykazali po 3-miesięcznym okresie leczenia propionianem flutikazonu w dawce 1000 µg znaczące zmniejszenie liczby komórek tucznych w błonie śluzowej oskrzeli chorych na POChP, co łączyło się z redukcją kaszlu i objętości odkrztuszonej płwociny oraz zmniejszeniem liczby zaostrzeń [11].

Prostaglandyna D<sub>2</sub> jest obecnie uważana za najbardziej czuły i swoisty marker reakcji zapalnych przebiegających z udziałem mastocytów. Stężenie stabilnego metabolitu PGD<sub>2</sub> —  $9\alpha 11\beta$ PGF<sub>2</sub> oznaczano w surowicy i w moczu w okresie zaostrzenia oraz stabilizacji objawów klinicznych. Stwierdzono znamienne wyższe stężenia  $9\alpha 11\beta$ PGF<sub>2</sub> w surowicy w okresie zaostrzenia w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica między stężeniami  $9\alpha 11\beta$ PGF<sub>2</sub> w zaostrzeniu i w okresie stabilnym okazała się nieznamienna, aczkolwiek bliska istotności statystycznej (p = 0,068), co prawdopodobnie wynikało ze zbyt małej liczebności

grupy chorych. Stężenia metabolitu PGD<sub>2</sub> w osoczu w grupie kontrolnej i w okresie stabilizacji choroby nie różniły się. Oceniając stężenia  $9\alpha 11\beta$ PGF<sub>2</sub> w moczu nie stwierdzono znamienych różnic między grupami.

Jak dotychczas ukazało się niewiele prac poświęconych badaniu samej PGD<sub>2</sub> lub jej metabolitów u chorych na POChP, z którymi można by porównać uzyskane wyniki. Jedynie Montuschi i wsp. stwierdzili, że stężenie metabolitu PGD<sub>2</sub> (metoksy-PGD<sub>2</sub>) w powietrzu wydechowym było podobne u chorych na POChP i u osób zdrowych [19]. Co więcej, stężenia prostaglandyny były wykrywalne zaledwie u połowy badanych.

W niniejszym badaniu stwierdzono znamienne wyższe stężenia LTE<sub>4</sub> w moczu w czasie zaostrzenia w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano natomiast różnic między średnimi stężeniami LTE<sub>4</sub> w okresie zaostrzenia i w czasie stabilizacji objawów choroby. Obserwacje te są zgodne z wynikami opublikowanymi przez Michelletto i wsp., którzy porównywali stężenia LTE<sub>4</sub> w moczu w stabilnym okresie POChP, zaostrzeniu choroby, grupie osób zdrowych oraz w grupie chorych z łagodną astmą atopową [20]. Syntezę leukotrienów w zaostrzeniu i w okresie stabilizacji choroby oceniano w dwóch niezależnych grupach chorych, co odróżnia tamto badanie od prezentowanego. Autorzy stwierdzili znamienne wyższe, w porównaniu z grupą kontrolną, stężenia LTE<sub>4</sub> w moczu u chorych w zaostrzeniu POChP oraz u pacjentów z przewlekłą, łagodną astmą. Stężenia LTE<sub>4</sub> nie różniły się istotnie między grupą kontrolną a chorymi ze stabilnym przebiegiem POChP, jak również między przebiegiem stabilnym a zaostrzeniem POChP. Co ciekawe, średnie stężenie LTE<sub>4</sub> w zaostrzeniu POChP było zbliżone do stężenia obserwowanego u chorych z łagodną astmą i dodatnim wywiadem atopowym.

Brak różnic w syntezie  $\text{LTE}_4$  w POChP w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzili także Mierzejewska i wsp. w moczu i kondensacie powietrza wydechowego [21]. Shindo i wsp. obserwowali natomiast znamienne wyższe stężenia  $\text{LTE}_4$  w surowicy w zaostrzeniu w porównaniu z okresem stabilnego POChP [22]. Ta różnica w stosunku do niniejszego badania może wynikać z innej metody oznaczania  $\text{LTE}_4$  oraz jego pomiaru w surowicy, a nie, jak w omawianym badaniu, w moczu. Stężenie  $\text{LTE}_4$  w okresie stabilizacji objawów, podobnie jak w prezentowanym badaniu, nie różniło się od grupy kontrolnej.

Konfrontując niniejsze wyniki z wynikami innego badania przeprowadzonego w tym samym ośrodku zauważono, że stężenia  $\text{LTE}_4$  w moczu u chorych w okresie zaostrzenia POChP były zbliżone do stężeń stwierdzanych przez Bochenek u pacjentów ze stabilną astmą alergiczną, u których analizowano stężenie  $\text{LTE}_4$  w moczu w astmie atopowej w okresie stabilnym oraz po prowokacji alergenem [23]. O ile podstawowe stężenie  $\text{LTE}_4$  w moczu w astmie atopowej było zbliżone do obserwowanego w zaostrzeniu POChP, o tyle po prowokacji alergenem (która w założeniu stanowi model zaostrzenia choroby) wzrastało prawie 2,5-krotnie, osiągając stężenia nieobserwowane w POChP.

W omawianym badaniu wykazano zależność między liczbą wypalonych papierosów, wyrażoną w paczkolatach, a stężeniem  $\text{LTE}_4$  w moczu, zarówno w zaostrzeniu, jak i w okresie stabilnym. Pośrednio pozostaje to w zgodności z doniesieniami na temat wpływu palenia tytoniu na rodzaj komórek zapalnych w drogach oddechowych. W badaniach Amina i wsp. obserwowano znamienne wyższą liczbę mastocytów i eozynofiliów, w głównej mierze odpowiedzialnych za ustrojową syntezę leukotrienów cysteinylowych, w błonie śluzowej oskrzeli bezobjawowych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi [24]. Towarzyszyło temu pogrubienie warstwy tenascyny i lamininy oraz zaburzenie ciągłości nabłonka dróg oddechowych. Także w mięszu płucnym palaczy, uzyskanym w wyniku resekcji płuca z powodu raka, stwierdzano obecność mastocytów w nabłonku drobnych oskrzeli, co sugeruje potencjalny związek tych komórek z paleniem i w konsekwencji z rozwojem POChP [25].

Wydaje się, że zwiększona synteza  $\text{LTE}_4$  w zaostrzeniu POChP, jakkolwiek słabiej wyrażona niż w zaostrzeniu astmy atopowej, wynika głównie z nasilenia procesu zapalnego, którego konsekwencją jest dalszy napływ komórek efektorowych, w tym neutrofilów, makrofagów, eozynofiliów oraz aktywacja obecnych w ścianie oskrzeli komórek tucznych.

Porównując stężenia  $\text{LTE}_4$  i  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w zaostrzeniu POChP ze stężeniami obserwowanymi po próbach prowokacyjnych w astmie alergiczej, należy przyznać, że znaczenie tych eikozanoidów w rozwoju obturacji w zaostrzeniu POChP wydaje się jedynie drugorzędne. Postulowane w wielu pracach próby zastosowania antagonistów receptorów  $\text{cysLT1}$  lub leków blokujących syntezę leukotrienów cysteinylowych zarówno w stabilnym okresie, jak i w zaostrzeniu POChP, nie wydają się zasadne. Z drugiej jednak strony, niniejsza praca opierała się na pomiarze ogólnoustrojowym mediatorów, które w rzeczywistości są syntetyzowane i wywierają swoje działanie lokalnie. Być może dalsze badania nad bronchospastycznymi eikozanoidami analizujące ich stężenia w miejscu powstawania, czyli w mięszu płuc i ścianie oskrzeli, w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych lub płwocinie indukowanej, zweryfikują wyniki niniejszej pracy.

## Wnioski

Stężenia  $\text{LTE}_4$  i  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$ , oznaczane w moczu u chorych na POChP w okresie stabilnym, nie różnią się istotnie od stężeń osób zdrowych. Stężenia tych eikozanoidów w moczu oraz  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w surowicy w zaostrzeniu POChP są zbliżone do stężeń w okresie stabilnym. U chorych na POChP w okresie zaostrzenia obserwowano natomiast znamienne wyższe stężenia  $\text{LTE}_4$  w moczu i podwyższone stężenia  $9\alpha11\beta\text{PGF}_2$  w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Stężenia badanych eikozanoidów korelują z liczbą wypalonych papierosów w grupie chorych na POChP.

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, wydaje się, że rola eikozanoidów w patogenezie obturacji oraz rozwoju zaostrzenia POChP jest drugorzędna, a ich zwiększone stężenia, stwierdzone w materiale pobranym w okresie zaostrzenia, wynikają z nasilenia procesu zapalnego spowodowanego napływem licznych komórek zapalnych do błony śluzowej oskrzeli i mięszu płuc.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006).
2. Pierzchała W., Barczyk A., Górecka D. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 5: 318–347.
3. Droszcz W. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wymaga przymiotników: „niezawiniona POChP”, „astmopodobna POChP”, „rozedomowa POChP”. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006, 74, 132: 134.

4. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. i wsp. Airway obstruction, chronic expectoration and rapid decline in FEV<sub>1</sub> in smokers is associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51: 267–271.
5. Wenzel S.E., Szeffler S.J., Leung D.Y.M., Sloan S.I., Rex M.D., Martin R.J. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 737–747.
6. Jatakano A., Uasuf C., Maziak W., Lim S., Chung K.F., Barnes P.J. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1532–1536.
7. O'Sullivan S., Cormican L., Faul J.L. i wsp. Activated, cytotoxic CD8+ T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 560–564.
8. Louis R.E., Cataldo D., Buckley M.B. i wsp. Evidence of mast-cell activation in subset of patients with eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 325–331.
9. Balzano G., Stefanelli F., Iorio C. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1486–1492.
10. Zhu J., Qiu Y.S., Majumdar S., Gamble E. i wsp. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 109–116.
11. Gizycki M.J., Hattotuwa K.L., Barnes N., Jeffery P.K. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002; 57: 799–803.
12. Caughey G.H. Roles of mast cell tryptase and chymase in airway function. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: L39–L46.
13. Sekizawa K., Caughey G.H., Lazarus S.C. Mast cell trypase cause airway smooth muscle hyperresponsiveness. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 175–179.
14. Sommerhoff C.P., Caughey G.H., Finkbeiner W.E. Mast cell chymase: a potent secretagogue for airway gland serous cells. *J. Immunol.* 1989; 142: 2450–2456.
15. Vignola A.M., Kips J., Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1041–1053.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. i wsp. Antibiotic therapy of the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
17. Pesci A., Rossi G.A., Bartorelli G., Aufiero A., Zanon P., Olivieri D. Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1311–1316.
18. Grashoff W.F., Sont J.K., Sterk P.J. i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 1785–1790.
19. Montuschi P., Kharitonov S.A., Ciabattini G., Barnes J. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003; 58: 585–588.
20. Micheletto C., Visconti M., Trevisan F. i wsp. LTE<sub>4</sub> urinary levels in stable COPD and COPD exacerbations compared with those from atopic asthmatics and normals. *ATS 100<sup>th</sup> International Conference, 2004; Abstract book A: 769.*
21. Mierzejewska M.J., Targowski T., Jahntz-Różyk K. Leukotrieny cysteinylowe w moczu i kondensacie powietrza wydechowego u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005; 14: 29–33.
22. Shindo K., Hirai Y., Fukumura M., Koide K. Plasma levels of leukotriene E<sub>4</sub> during clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1997; 56: 213–217.
23. Bochenek G. Aktywacja mastocytów w różnych modelach klinicznych napadu astmy oskrzelowej. Rozprawa habilitacyjna. Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski. Wyd. I, 2006.
24. Amin K., Ekberg-Jansson A., Lofdahl C.G., Venge P. Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study. *Thorax* 2003; 58: 135–142.
25. Grashoff W.F., Sont J.K., Sterk P.J. i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 1785–1790.